

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3900233 A1

⑳ Aktenzeichen: P 39 00 233.0
㉑ Anmeldetag: 5. 1. 88
㉒ Offenlegungstag: 20. 7. 89

⑥ Int. Cl. 4:
C07D 217/16
A 61 K 31/47

Behördenvermerk

DE 3900233 A1

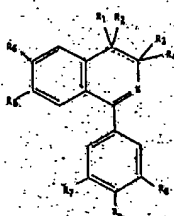
③① Unionspriorität: ③② ③③ ③④
08.01.88 GB 00397/88

㉑ Anmelder:
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑦② Erfinder:
Hasspacher, Klaus, Dr., Riehen, CH; Naef, Reto, Dr.,
Rheinfelden, CH

⑤④ Isochinolinderivate und ihre Verwendung

Verbindungen der Formel (I).



oder Aktivierung von Eosinophilen sowie zur Behandlung
oder prophylaktischen Behandlung obstruktiver oder ent-
zündlicher Erkrankungen der Luftwege.

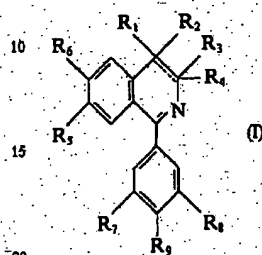
worin R₁ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl ist, R₂ Wasserstoff
ist, und R₃ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, oder R₂
und R₃ zusammen eine weitere Bindung bilden, wie dies
durch die punktierte Linie angedeutet ist, R₄ Wasserstoff C₁-
C₄-Alkyl oder Phenyl ist, R₅ Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
R₆ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy-(C₂-C₆-al-
koxy) oder (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₂-C₆-alkoxy) ist, R₇ und R₈ unab-
hängig voneinander für C₁-C₄-Alkoxy oder (C₁-C₄-Alkoxy)-
(C₂-C₆-alkoxy) stehen und R₉ Wasserstoff oder Halogen ist,
in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmba-
ren Salzes, diese Verbindungen sind pharmazeutisch
brauchbar, und zwar insbesondere als bronchodilatatorische
Mittel, als Mittel zur Hemmung einer Akkumulation und/

DE 3900233 A1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf neue Isochinolinderivate mit pharmazeutischer Brauchbarkeit, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung als Pharmazeutika.

Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I)



worin

R₁ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl ist,

R₂ Wasserstoff ist und

R₃ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, oder

R₂ und R₃ zusammen eine weitere Bindung bilden, wie dies durch die punktierte Linie angedeutet ist,

R₄ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist,

R₅ Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R₆ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy-(C₂-C₄-alkoxy) oder (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₂-C₄-alkoxy) ist,

R₇ und R₈ unabhängig voneinander für C₁-C₄-Alkoxy oder (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₂-C₄-alkoxy) stehen und

R₉ Wasserstoff oder Halogen ist,

und deren Säureadditionssalze.

Bei den Verbindungen der Formel (I) können die Alkylgruppen und Alkylteile verzweigt oder geradkettig sein.

Sie sind zweckmäßigerweise geradkettig. Unter Halogen wird Fluor, Chlor, Brom oder Iod verstanden.

Bei den Verbindungen der Formel (I) sind die folgenden Bedeutungen entweder einzeln oder in irgendeiner Kombination oder Unterkombination bevorzugt:

1) R₂ und R₃ bilden eine weitere Bindung.

2) R₅ ist Methoxy.

3) R₆ ist etwas anderes als Wasserstoff. Vorzugsweise bedeutet R₆ Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, β -Hydroxyethoxy oder C₁-C₂-Alkoxyethoxy. Insbesondere steht R₆ für Methoxy.

4) R₇ und R₈ sind identisch. Zweckmäßigerweise sind sie jeweils unabhängig (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₂-C₄-alkoxy), wie (C₁-C₄-Alkoxy)-ethoxy. Vorzugsweise sind sie identisch und bedeuten (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₂-C₄-alkoxy), wie (C₁-C₄-Alkoxy)-ethoxy.

R₉ ist vorzugsweise Chlor oder Brom und insbesondere Brom.

Im Falle von Hydroxy-(C₂-C₄-alkoxy)-gruppen und (C₁-C₄-alkoxy)-(C₂-C₄-alkoxy)-gruppen als R₆, R₇ und R₈ ist der Hydroxyrest bzw. der (C₁-C₄-Alkoxy)-rest vom Sauerstoffatom des (C₂-C₄-Alkoxy)-restes durch wenigstens 2 Kohlenstoffatome getrennt.

Bei einer erfindungsgemäßen Verbindungsgruppe ist R₉ Wasserstoff.

Die Verbindungen der Formel (I) kommen sowohl in freier Form als auch in Form von Säureadditionssalzen vor.

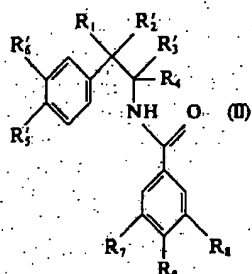
Zu geeigneten erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen gehören beispielsweise die Hydrochloride, Oxalate und Fumarate.

Die Verbindungen der Formel (I), worin R₂ und R₃ keine weitere Bindung bilden und worin [R₁ und R₂] und/oder [R₃ und R₄] jeweils verschieden sind, sind optisch isomer. Ähnlich sind auch die Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten R₁ bis R₈ ein oder mehr asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, ebenfalls optisch isomer. Zur Erfindung gehören daher sowohl die einzelnen isomeren Formen als auch entsprechende Gemische, beispielsweise racemische und diastereomere Gemische der in Rede stehenden Verbindungen, sofern nichts anderes gesagt ist.

Kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen in isomerer Form vor, dann lassen sich die einzelnen Isomeren in üblicher Weise erhalten, beispielsweise durch Anwendung optisch aktiver Ausgangsmaterialien oder durch Auftrennung der ursprünglich erhaltenen Gemische, wie durch Anwendung herkömmlicher chromatographischer Techniken.

Zur Erfindung gehört auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß

a) eine Verbindung der Formel (II)



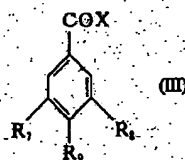
worin R_2 Wasserstoff ist und R_3 für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl steht, R_5' und R_6' die oben für R_5 und R_6 bei der Formel (I) angegebenen Bedeutungen mit der Ausnahme haben, daß eine eventuell vorhandene Hydroxylgruppe in geschützter Form vorliegt, und R_1 , R_4 , R_7 , R_8 und R_9 die bei der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, einer unter Wasserabspaltung verlaufenden Cyclisierung unterzogen wird und erforderlichenfalls in R_5' und R_6' vorhandene Schutzgruppen entfernt werden, um so die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu bilden, worin R_2 Wasserstoff ist und R_3 für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl steht, und b) eine Verbindung der Formel (I), worin R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff sind, dehydriert wird und so die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin R_2 und R_3 zusammen eine weitere Bindung sind, gebildet wird,

und die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes gewonnen wird.

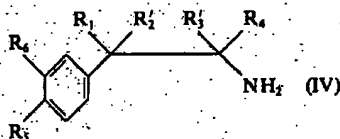
Die Verfahrensstufe a) kann unter Anwendung üblicher Maßnahmen durchgeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung von (II) mit einem Phosphoroxotrihalogenid in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels, wie Acetonitril, bei Temperaturen von beispielsweise 50°C bis zur Rückflußtemperatur. Möchte man Endprodukte haben, bei denen R_6 und/oder R_7 einen Hydroxyrest enthalten, dann muß die Hydroxygruppe im Ausgangsmaterial in geschützter Form vorliegen. Hierzu können die üblichen Schutzgruppen verwendet werden, beispielsweise C_1-C_4 -Alkoxygruppen, wie Methoxy. Die in der Verfahrensstufe a) ebenfalls erwähnte Abspaltung der Schutzgruppen umfaßt daher auch eine Abspaltung des C_1-C_4 -Alkoxyrestes bei den Verbindungen der Formel (I), worin R_5 und/oder R_6 für C_1-C_4 -Alkoxy oder $(C_1-C_4$ -Alkoxy)-(C₂-C₄-alkoxy stehen, um so die entsprechenden Verbindungen der Formel (I) zu bilden, worin R_5 und/oder R_6 Hydroxy oder Hydroxy-(C₂-C₄-alkoxy) sind. Durch Auswahl der geeigneten Schutzgruppen und Reaktionsbedingungen lassen sich Verbindungen der Formel (I) erhalten, bei denen die hydroxyhaltigen Substituenten als R_5 und/oder R_6 vorhanden sind.

Die Ausgangsmaterialien für die Verfahrensstufe b) können unter Anwendung der in der Verfahrensstufe a) beschriebenen Maßnahmen erhalten werden. Die hierzu erforderliche Dehydrierung kann in bekannter Weise erreicht werden; beispielsweise durch Verwendung geeigneter Katalysatoren, wie Palladium-auf-Kohle, und Durchführung der Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel unter einer inerten Atmosphäre bei Temperaturen von 100°C bis 250°C .

Die für die Verfahrensstufe a) benötigten Ausgangsmaterialien der Formel (II) sind entweder bekannt oder in analoger Weise herstellbar wie die bekannten Ausgangsmaterialien, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (III)



worin X eine Abgangsgruppe oder ein Abgangsatom ist, beispielsweise Halogen, wie Chlor, mit einer Verbindung der Formel (IV)



OS 39 00 233

worin R_2' und R_3' die bei der Formel (II) angegebenen Bedeutungen haben und R_5 sowie R_6 erforderlichenfalls geschützt sind.

Diese Umsetzung kann in einem inerten Medium, wie Methylendichlorid, unter Anwendung einer geeigneten Base, beispielsweise falls X für Cl steht, eines Alkalimetallhydroxids, wie von NaOH, bei Temperaturen von etwa 0° C bis 50° C durchgeführt werden.

Die obigen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) werden durch die folgenden Beispiele weiter beschrieben.

Beispiel 1

Herstellung von 3-Methyl-6,7-dimethoxy-1-(3,5-dimethoxyethoxyphenyl)-3,4-dihydroisochinolin. [Formel I: R_1 , R_2 und R_3 jeweils = H; R_4 = CH_3 -; R_5 und R_6 jeweils = CH_3O -; R_7 und R_8 jeweils = $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ -; R_9 = H]

Man suspendiert 170 g N-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-propyl]-3,5-dimethoxyethoxybenzamid (Formel II: R_1 , R_2' und R_3' jeweils = H, R_4 = CH_3 -, R_5 und R_6 jeweils = CH_3O -, R_7 und R_8 jeweils = $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ -) in 700 ml Acetonitril und 52 ml Phosphoroxytrichlorid und erhitzt das Reaktionsgemisch 5 Stunden unter Rückflußtemperatur. Das Lösungsmittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand während 1 Stunde mit 300 ml 15prozentigem wäßrigem NaOH behandelt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, und durch Eindampfen der organischen Schicht und chromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstands unter Verwendung von Siliciumdioxidgel und Ethylacetat als mobile Phase erhält man die Titelverbindung, welche in Form des Oxalats bei 161 bis 162° C schmilzt.

In analoger Weise werden auch die folgenden Verbindungen der Formel (I) hergestellt:

Beispiel 2

R_1 , R_2 und R_3 jeweils = H
 R_4 = Phenyl
 R_5 und R_6 jeweils = CH_3O -
 R_7 und R_8 jeweils = $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$ -
 R_9 = Wasserstoff

Der Schmelzpunkt des Oxalatsalzes beträgt 126 bis 128° C.

| Bei- spiel | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ | R ₉ | Smp. (°C) |
|---------------|-----------------|----------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|---|---|---|----------------|-----------------------|
| 3 | H | H | H | H | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 84–85 |
| 4 | H | H | H | H | C ₂ H ₅ O— | C ₂ H ₅ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 85–86 |
| 5 | CH ₃ | H | H | H | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 183–184 ¹⁾ |
| 6 | H | H | CH ₃ — | H | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 119–121 |
| 7 | H | H | C ₂ H ₅ — | H | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 176–178 |
| 8 | H | H | nC ₃ H ₇ — | H | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 104–105 |
| 9 | H | H | CH ₃ — | CH ₃ — | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 199–201 ¹⁾ |
| 10 | H | H | H | H | CH ₃ O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₈ —O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 136–138 ²⁾ |
| 11 | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₈ —O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₈ —O— | Br | 140–142 |

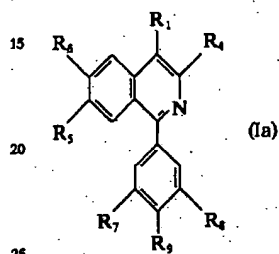
¹⁾ Als Fumarsäure²⁾ Als Oxalsäure

Beispiel 12

Herstellung von 3-Methyl-6,7-dimethoxy-1-(3,5-dimethoxyethoxyphenyl)-isochinolin. [Formel I: R = H; R₂ und R₃ zusammen = eine weitere Bindung; R₄ = CH₃-; R₅ und R₆ jeweils = CH₃O-; R₇ und R₈ jeweils = CH₃O-CH₂-CH₂-O-]

Man erhitzt 20 g des Produktes von Beispiel 1 und 4 g 10prozentiges Palladium-auf-Aktivkohle in 200 ml Decalin unter Einleiten von Argon während 5 Stunden auf 200°C. Nach Abkühlung gibt man 300 ml Ethylacetat zu, filtriert den Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel unter verringertem Druck. Durch anschließende chromatographische Reinigung des Rückstands mit Silicumdioxidgel und Ethylacetat erhält man die Titelverbindung, deren Oxalat bei 165 bis 167°C schmilzt.

In analoger Weise werden auch die folgenden Verbindungen der Formel (Ia)



worin R₁ und R₄ bis R₉ wie oben definiert sind, hergestellt.

| Beispiel | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ | R ₉ | Smp. (°C) |
|----------|-------------------|----------------------------------|--------------------|---|--------------------|---|---|---|----------------|-----------------------|
| 13 | H | H | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 140–143 |
| 14 | H | CH ₃ — | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 213–215 ^{b)} |
| 15 | CH ₃ | H | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 197–199 ^{d)} |
| 16 | CH ₃ — | CH ₃ — | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 203–205 ^{c)} |
| 17 | H | C ₂ H ₅ — | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 210–212 ^{c)} |
| 18 | H | nC ₃ H ₇ — | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | H | 196–197 ^{c)} |
| 19 | H | CH ₃ — | CH ₃ O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —O— | CH ₃ O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —O— | H | 111–114 ^{a)} |
| 20 | H | CH ₃ | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —O— | CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —O— | Br | 147–149 |

1) Fumaratsalz.

2) Oxalatsalz.

3) Hydrochloridsalz.

4) Hydrobromidsalz.

Beispiel 21

Herstellung von 6-Hydroxy-7-methoxy-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydroisochinolin. [Formel I: R_1, R_2, R_3 und $R_4 = H$; $R_5 = CH_3O-$; $R_6 = HO$; R_7 und $R_8 = CH_3O-$] — Stufe der Schutzgruppenabspaltung.

Man erhitzt 3,2 g des Produkts von Beispiel 3, 15 ml 15prozentigen wäßrigen HBr und 6 ml H_2O 18 Stunden unter Rückflußsieden. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Schicht wird eingedampft, und der Rückstand wird chromatographisch unter Verwendung von Siliciumdioxidgel und Ethylacetat als mobile Phase gereinigt, wodurch man die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 109 bis 111°C erhält.

Beispiel 22

Analog zu Beispiel 21 wird ausgehend vom Produkt von Beispiel 18 die Verbindung der obigen Formel (Ia) mit $R_1 = H$; $R_4 = CH_3-$; $R_5 = CH_3O-$; $R_6 = HO-(CH_2)_2-O-$; und R_7 und R_8 jeweils $= CH_3O-(CH_2)_2-O-$ hergestellt, die bei 179 bis 180°C schmilzt.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze verfügen über eine pharmakologische Wirksamkeit und eignen sich daher zur Verwendung als pharmazeutische Mittel, wie beispielsweise zur therapeutischen Behandlung. Sie eignen sich insbesondere als bronchodilatatorische Mittel und als prophylaktische Mittel gegen Asthma und auch als Mittel zur Hemmung einer Akkumulierung von Eosinophilen, beispielsweise zur Behandlung entzündlicher Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma, und auch zur Behandlung sonstiger Krankheiten und Zustände, die durch eine morbid Eosinophilen-Akkumulierung gekennzeichnet sind oder darauf ursächlich zurückzuführen sind. Diese Eigenschaften lassen sich anhand üblicher pharmakologischer Untersuchungen sowohl in vivo als auch in vitro zeigen, und solche Versuche werden im folgenden näher beschrieben.

Beispiel A

Bronchodilatatorische Wirksamkeit

1. Bronchospasmolytische Wirksamkeit in vitro

Von frisch getöteten Meerschweinchen (Dunkin-Hartley, 350 bis 500 g) wird die Trachea exzidiert und derart in Querebene aufgeschnitten, daß sich Geweberinge mit einer Dicke von etwa 3 bis 5 mm ergeben. Einzelne Ringe werden vertikal auf Trägern aus rostfreiem Stahl angeordnet, von denen einer am Fuße eines Organbades befestigt ist und der andere mit einem isometrischen Übertragungsgerät verbunden ist. Die Ringe werden in Krebs-Lösung (25 mMol $NaHCO_3$, 113 mMol $NaCl$, 4,7 mMol KCl , 1,2 mMol $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$, 1,2 mMol KH_2PO_4 , 2,5 mMol $CaCl_2$, 11,7 mMol Glucose) von 37°C gebadet und mit O_2/CO_2 (95 : 5, Volumen/Volumen) begast. Die so zubereiteten und mit 1 g vorbelasteten Ringe erzeugen einen spontanen Tonus und relaxieren nach Gleichgewichtseinstellung (45 bis 60 Minuten) nach Zusatz spasmolytischer Arzneimittel. Die Spannung läßt sich durch Zugabe von Carbachol (10^{-6} Mol) oder Histamin (10^{-4} Mol) verstärken. Zur Ermittlung einer spasmolytischen Wirksamkeit werden die zu untersuchenden Substanzen in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in Zeitabständen von 10 Minuten in zunehmenden Mengen zum Organbad gegeben, wodurch man eine kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve erhält.

Beim obigen Versuchsmodell ergeben die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze eine konzentrationsbezogene Relaxation der zubereiteten Trachealringe von Meerschweinchen unabhängig von der kontraktiven Wirkung in Konzentrationen von etwa 10^{-7} bis etwa 10^{-5} Mol.

2. Bronchodilatatorische Wirksamkeit in vivo

Meerschweinchen (Dunkin-Hartley, männlich, 400 bis 600 g) werden mit Phenobarbital (100 mg pro kg, intraperitoneal) und Pentobarbital (30 mg pro kg, intraperitoneal) anästhesiert, und mit Gallamin (10 mg pro kg, intramuskulär) paralytisiert. Die Tiere werden mit einer Trachealkanüle beatmet (10 ml pro kg, 1 Hz). Der Blutdruck und die Herzgeschwindigkeit der Tiere werden an der Karotisarterie gemessen. Die Belüftung wird mit einem Strömungsübertragungsgerät von Fleisch überwacht, das im Atmungskreislauf angeordnet ist. Bei der Vornahme von Strömungsmessungen werden koinzidente Druckveränderungen im Thorax direkt mit einem intrathorakalen Trokar überwacht, wodurch eine Darstellung des Differentialdrucks im Verhältnis zur Trachea ermöglicht wird. Aus dieser Information berechnet man für jeden Beatmungsvorgang den Widerstand und die Dehnbarkeit (Compliance).

Durch kontinuierliche intravenöse Infusion von Bombesin (50 bis 100 ng pro kg und pro Minute) wird ein anhaltender Bronchospasmus hervorgerufen. Die Fähigkeit der zu untersuchenden Substanz zur Umkehr der Wirkung bei intraduodenaler Verabreichung mit einer 0,4-mm-Metallnadel, die mittels einer Ligatur im peripheren Ende des durchschnittlichen Duodenums befestigt ist, dient als Maßzahl für die Wirksamkeit der Umkehrung eines etablierten Bronchospasmus.

Die bronchodilatatorische Wirkung wird als prozentuale Reduktion der maximalen Wirkung auf Bombesin zu regelmäßigen Zeitabständen bis hinauf zu 64 Minuten gemessen.

Beim obigen Versuchsmodell ergeben die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze eine dosisabhängige Aufhebung der Bronchospasmen bei intraduodenalen Dosen von etwa 0,1 bis etwa 20 mg pro kg.

Beispiel B

Unterdrückung der Luftweghyperreaktivität

Mit PAF behandelte Tiere

5

Meerschweinchen werden wie oben unter Beispiel A.2 beschrieben zur Aufzeichnung der Lungenfunktion anästhesiert und präpariert. Durch intravenöse Injektion einer niedrigen Dosis an Bombesin (240 ng/kg) wird eine Luftwegsensitivität gegenüber Spasmogenen hervorgerufen. Nach erfolgter Infusion von PAF (Plättchen-aktivierungsfaktor) während 1 Stunde (in einer Gesamtdosis von 600 ng/kg) wird die Injektion einer geringen Dosis an Bombesin wiederholt, wodurch es zur Ausbildung einer Luftweghyperreaktivität kommt, welche sich am besten als der gepaarte Unterschied zwischen der Wirkungsamplitude vor und nach der Einwirkung von PAF ausdrücken läßt.

10

Durch Verabreichung von Verbindungen der Formel (I) und ihren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen mittels Infusion während der Behandlung mit PAF in Dosen von etwa 0,1 bis etwa 100 mg pro kg läßt sich eine Unterdrückung der Induktion der Luftweghyperreaktivität beobachten.

15

Beispiel C

Hemmung der Akkumulation von Eosinophilen

20

Meerschweinchen (Dunkin-Hartley 400 bis 600 g) spritzt man intraperitoneal 10 µg pro kg PAF, wodurch es zur Ausbildung einer Eosinophilie der Lunge kommt.

Nach 24 Stunden werden die Tiere durch Spritzen von Pentobarbital (100 mg pro kg, intraperitoneal) getötet. Hierauf wird die Trachea freigelegt und kanüliert, und dann wird das Luftwegvolumen durch Einführung und Aspiration von 10 ml (sechsmal) einer gepufferten modifizierten Tyrode-Lösung gewaschen (11,9 mMol NaHCO₃, 136,9 mMol NaCl, 2,7 mMol KCl, 0,4 mMol Na₂HPO₄, 5,6 mMol Glucose, 19,8 mMol EDTA, Prozent (Gewicht/Volumen) an Protein = 0,1 mMol Gelatine, 0,5 mMol BSA, Einstellung des pH-Wertes mit 2 n NaOH auf 7,4). Die gesamte Gewinnung an Flüssigkeit macht im allgemeinen mehr als 80 Prozent aus.

25

Durch Zentrifugation bei niedriger Geschwindigkeit (200 g während 10 Minuten) werden Zellsuspensionen konzentriert, und der erhaltene Zellkuchen wird in 1 ml modifizierter Tyrode-Lösung suspendiert. In einem Hämocytometer wird durch Verdünnung von 10 µl Zellsuspension in 90 µl Türken-Flüssigkeit die Gesamtmenge der Zellen ausgezählt. Differentialzellauszählungen werden anhand von Ausstrichen durchgeführt, der in 100 Prozent Methanol fixiert ist und mit Leishman-Tinktur angefärbt ist. Es werden wenigstens 500 Zellausstriche bei 1000facher Vergrößerung gegenüber differenzierten Zellarten ausgezählt.

30

35

Die zu prüfende Verbindung wird während 7 Tagen bei unterschiedlicher Konzentration in subkutanen Mengen von 1 mg pro kg verabreicht, wobei die Behandlung mit PAF 5 Tage nach Beginn der Verabfolgung der zu untersuchenden Verbindung beginnt.

Durch Verabreichung von Verbindungen der Formel (I) und ihren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen beim obigen Versuchsmodell in subkutanen Dosen von etwa 0,1 bis etwa 200 mg pro kg und Tag vor der Gabe von PAF kommt es im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen zu einer Erniedrigung der Akkumulation von Eosinophilen in der Lunge.

40

Infolge ihrer bronchospasmolytischen Wirksamkeit, welche durch die im obigen Beispiel A beschriebenen Testmethoden belegt worden ist, eignen sich die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze als Bronchodilatoren, nämlich beispielsweise zur Behandlung oder symptomatischen Behandlung obstruktiver oder entzündlicher Erkrankungen der Luftwege, wie von Asthma, Pneumokoniose oder Bronchitis. Durch die Wirksamkeit dieser Verbindungen bei (a) der Hemmung einer akuten Reaktion bei hypersensitiven Patienten nach Behandlung mit einem Allergen oder einem sonstigen Stoff, der eine Hypersensitivitätsreaktion hervorruft, beispielsweise nach Einleitung einer Hyperreaktivität und einer Luftwegobstruktion durch Gabe von PAF, (b) der Unterdrückung einer Entwicklung einer Hyperreaktivität der Luftwege nach einer Behandlung gemäß (a) und (c) zur Abschwächung einer basalen oder anhaltenden Hyperreaktivität der Luftwege, wie dies durch die im obigen Beispiel B beschriebenen Testmethoden belegt worden ist, sind die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze auch zur prophylaktischen Behandlung obstruktiver oder entzündlicher Erkrankungen der Luftwege geeignet, wie zur prophylaktischen Behandlung von Pneumokoniose und insbesondere von Asthma.

45

50

55

Bezüglich einer weiteren Diskussion der Relevanz der oben unter (a), (b) und (c) gemachten Aussagen und deren Beziehung zu einer prophylaktischen Anwendung bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Luftwege wird ergänzend auf folgende Literatur hingewiesen: Altounyan, Clin. Allergy (Supp.) 10, 481 bis 489 (1980), Morlet et al., Lancet II, 1142 bis 1144 (1984), Mazzoni et al., J. Physiol. 365, 107 P (1985), Traietti et al., Respiration 46, 62 bis 63 (1984), Taytard et al., Am. Rev. Respiratory Disease 134, 983 bis 985 (1986), Szezeklik et al., Thrombosis and Hematosis 56, 283 bis 287 (1986), Basran et al., Clin. Allergy 14, 73 bis 79 (1984), Karlsson et al., Brit. J. Clin. Pharmacol. 27, 371 bis 374 (1985) und Mazzoni et al., Brit. J. Pharmacol. 86, 571 P (1985).

60

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze lassen sich somit durch fortgesetzte Verabreichung dazu verwenden, um von vorneherein einen Schutz gegen das Auftreten bronchokonstriktischer Anfälle infolge obstruktiver oder entzündlicher Erkrankungen der Luftwege, wie von Asthma, zu erzielen, oder sie können auch zur Bekämpfung, Begrenzung oder Umkehr des Grundzustands solcher Krankheiten verwendet werden, wie zur Bekämpfung, Begrenzung oder Umkehr der Grundursachen von Asthma und asthmatischen Anfällen. Unter einer Behandlung wird daher hierin sowohl eine prophylaktische

65

als auch eine symptomatische Behandlung verstanden, sofern nichts anderes gesagt ist.
Auf Basis der obigen Erkenntnisse gehört zur Erfindung auch:

I. Ein Verfahren zur Behandlung obstruktiver oder entzündlicher Erkrankungen der Luftwege bei einem behandlungsbedürftigen Patienten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß einem solchen Patienten eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon verabreicht wird, und zu einem solchen Verfahren gehören beispielsweise

- 10 Ia. ein Verfahren zur Bewirkung einer Bronchodilatation bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, wie bei einem Patienten mit obstruktiver oder entzündlicher Erkrankung der Atemwege oder Obstruktion der Atemwege unter Einschluß von chronischer oder akuter Obstruktion, wie dies beispielsweise bei der Symptomatologie von Erkrankungen, Störungen oder Zuständen der hierin beschriebenen Art der Fall ist, und dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß einem solchen Patienten eine bronchodilatatorisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon verabreicht wird, oder
- 15 Ib. ein Verfahren zur prophylaktischen Behandlung obstruktiver oder insbesondere entzündlicher Erkrankungen der Luftwege, wie zur vorbeugenden Behandlung von akuter Obstruktion der Luftwege, beispielsweise von Bronchospasmen, wie dies beispielsweise bei der Symptomatologie von Erkrankungen, Störungen oder Zuständen der hierin beschriebenen Art der Fall ist, bei einem behandlungsbedürftigen Patienten, und dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß einem solchen Patienten
- 20 eine prophylaktisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon verabreicht wird.

Ferner gehört zur Erfindung auch:

25 II. Eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zur Verwendung als Pharmazeutikum, wie zur Anwendung bei der Behandlung obstruktiver oder entzündlicher Erkrankungen der Luftwege, beispielsweise zur Verwendung bei einem Verfahren der oben unter I. Ia. oder Ib. definierten Art.

30 Das erfindungsgemäße Verfahren der oben unter I. bis Ib. definierten Art eignet sich insbesondere zur Behandlung der verschiedensten Arten von Asthma. Es läßt sich sowohl zur Behandlung von intrinsischem als vor allem auch extrinsischem Asthma anwenden. Es ist besonders geeignet zur Behandlung von allergischem Asthma, und zwar sowohl atopischem Asthma, wie durch IgE-mediertem Asthma, als auch nicht-atopischem Asthma sowie zur Behandlung von Bronchialasthma, Thymusasthma, durch körperliche Betätigung eingeleitetem Asthma, Berufsaasthma, durch bakterielle Infektion eingeleitetem Asthma und anderen nicht-allergischen Erkrankungen. Unter einer Behandlung von Asthma wird auch die Behandlung von Patienten verstanden, die beispielsweise jünger sind als 4 oder 5 Jahre und Symptome von Keuchhusten aufweisen, und zwar insbesondere nachts, und hierbei handelt es sich diagnosemäßig um Kinder mit pfeifender und ziehender Atmung, welche eine medizinisch bedeutende Kategorie an Patienten darstellen, die heute genauer als Anfangsasthmatiker oder Frühphasenasthmatiker bezeichnet werden. Dieser besondere asthmatische Zustand wird im folgenden der Einfachheit halber als Keuchhusten-Syndrom bei Kleinkindern bezeichnet.

40 Zu besonderen Ausführungsformen der Erfindung gehört daher auch die Behandlung von Asthma, insbesondere von allergischem Asthma, wie allergischem atopischem Asthma, durch körperliche Betätigung eingeleitetem Asthma und des Keuchhusten-Syndroms bei Kleinkindern unter Einschluß einer symptomatischen Behandlung von Asthma, wie einer bronchodilatatorischen Behandlung asthmatischer Exazerbation oder Anfälle, und auch eine prophylaktische Behandlung von Asthma, wie eine prophylaktische Behandlung asthmatischer Exazerbation und Anfälle, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon.

50 Das erfindungsgemäße Verfahren der oben unter I. bis Ib. definierten Art eignet sich auch zur Behandlung von Pneumokoniose, nämlich einer entzündlichen und gewöhnlich berufsbedingten Erkrankung der Lungen, die häufig von einer Obstruktion der Luftwege begleitet ist, und zwar sowohl chronischer als auch akuter Art, die durch wiederholte Inhalation von Staub verursacht wird, der verschiedensten Art und Herkunft unter Einschluß von beispielsweise Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalkose, Pillose, Siderose, Silikose, Tabakose und insbesondere Byssinose.

55 Zu weiteren besonderen Ausführungsformen der Erfindung gehört daher die Behandlung von Pneumokoniose, insbesondere von Byssinose, unter Einschluß einer symptomatischen Behandlung einer darauf zurückzuführenden Obstruktion der Luftwege, wie einer bronchodilatatorischen Behandlung von akuter oder chronischer Obstruktion der Luftwege, beispielsweise von Dyspnea oder Bronchospasmus, und auch eine prophylaktische Behandlung einer darauf zurückzuführenden Obstruktion der Luftwege, beispielsweise einer vorbeugenden Behandlung von akuter Obstruktion der Luftwege, wie von Bronchospasmus, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon.

60 Das erfindungsgemäße Verfahren der oben unter I. oder insbesondere unter Ia. definierten Art eignet sich auch zur Behandlung von Bronchitis oder insbesondere zur Behandlung einer damit verbundenen chronischen oder akuten Obstruktion der Luftwege, wie von Dyspnea. Diesbezüglich ist die Erfindung dann anwendbar auf die Behandlung von Bronchitis der verschiedensten Arten und Herkunft unter Einschluß von beispielsweise akuter Bronchitis, arachnoider Bronchitis, katarrhalischer Bronchitis, chronischer Bronchitis, kruppärtiger Bronchitis, phthinoider Bronchitis und dergleichen.

Zu weiteren Ausführungsformen der Erfindung gehört daher auch die Behandlung von Bronchitis oder insbesondere die symptomatische Behandlung der darauf zurückzuführenden Obstruktion der Luftwege, beispielsweise eine bronchodilatatorische Behandlung einer akuten oder chronischen Obstruktion der Luftwege, wie von Dyspnea, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon.

In Anbetracht der Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bei der Unterdrückung einer Akkumulation von Eosinophilen, wie sich dies bei Testmodellen, wie dem im obigen Beispiel C beschriebenen Testmodell, zeigen läßt, gehört zur Erfindung auch:

III. Ein Verfahren zur Unterdrückung einer Akkumulation und/oder Aktivierung von Eosinophilen, wie zur Behandlung von Krankheitszuständen, die durch eine morbid Akkumulation und/oder Aktivierung von Eosinophilen gekennzeichnet sind oder über eine solche Ätiologie verfügen, bei Patienten, welcher einer solchen Behandlung bedürfen, und dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß einem solchen Patienten eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon verabreicht wird, oder

IV. eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zur Anwendung bei einem Verfahren der oben unter III. beschriebenen Art.

Zu Krankheiten der oben unter III. definierten Art gehören insbesondere Hypereosinophilie und die von Eosinophilen abhängigen Krankheitszustände.

Bei der Hypereosinophilie handelt es sich um einen bestimmten Zustand oder Status unterschiedlicher Ätiologie, der allgemein durch die Gegenwart von morbid Eosinophilen im Körpergewebe gekennzeichnet ist. Die mit Eosinophilen zusammenhängenden Störungen umfassen eine distinkte und extensiv dokumentierte Indikationsgruppe, die gewöhnlich zusammen mit anderen primären Erkrankungen oder Zuständen vorkommt. Bezüglich weiterer Einzelheiten hierüber wird beispielsweise hingewiesen auf Schatz et al., Medical Clinics of North America 65 (5), Seiten 1055 bis 1071 (1981) und Ottesen et al., Allergy, Principles and Practice, Herausgeber E. Middleton, C. Reed und S. Ellis, Seiten 584 bis 632 (1987). Zu dieser Gruppe gehören von Eosinophilen abhängige Störungen der Luftwege, die mit einer Infiltration durch morbid Eosinophilen des Pulmonargewebes einhergehen, und auch Störungen anderer Organe und Gewebe unter Einschluß von beispielsweise der Haut, der Augen, des Nasaltrakts, des Gastrointestinaltrakts und des Harntrakts.

Zu von Eosinophilen abhängigen Störungen, bei denen die vorliegende Erfindung anwendbar ist, gehören ganz allgemein die von einer Atopie oder von atopischen Reaktionen begleiteten Störungen, beispielsweise atopische Zustände, wie Rhinitis, Konjunktivitis und dergleichen, wie sie später noch angegeben werden, und auch nicht-atopische von Eosinophilen abhängige Störungen.

Zu Störungen der Luftwege, bei denen die vorliegende Erfindung anwendbar ist, gehören Hypereosinophilie und beispielsweise auch von Eosinophilen abhängige Störungen der Luftwege infolge eines Löffler-Syndroms oder in Begleitung damit, eosinophile Pneumonie, ein Befall durch Parasiten, insbesondere Metazoen, unter Einschluß einer tropischen Eosinophilie, bronchopulmonare Aspergillose, Polyarteritis nodosa unter Einschluß des Churg-Strauss-Syndroms, sowie auch von Eosinophilen abhängige Störungen, welche die Luftwege beeinträchtigen und von Arzneimittelreaktionen herrühren.

Zu anderen, von Eosinophilen abhängigen Störungen, auf welche die vorliegende Erfindung anwendbar ist, gehören eine Eosinophilie im Anschluß an oder zusammen mit einer eosinophilen Gastroenteritis, Heimer-Syndrom, atopische Dermatitis, Urtikaria oder Angioderma (allergisch, wiederkehrend oder anhaltend), Ichthyose, exfoliative Dermatitis oder Pityriasis rubra, Urtikaria pigmentosa oder mastocytoma, toxische epidermale Nekrolyse (arzneimittelabhängig), Dermatitis herpetiformis, allergische Rhinitis, hyperplastische Sinusitis, interstitielle Nephritis (arzneimittelabhängig), interstitielle Cystitis, choleostatische Hepatotoxizität (arzneimittelabhängig), allergische Konjunktivitis, vernale Konjunktivitis, eosinophile Fascitis, hypersensitive Angitis, seröse Myocarditis oder endomyocardiale Fibrose, Wiscott-Aldrich-Syndrom, selektiver IgA-Mangel mit Atopie, eosinophile Leukämie und eosinophiles Granuloma.

Die vorliegende Erfindung ist in erster Linie auf die Behandlung von Hypereosinophilie oder von Eosinophilen abhängigen Krankheitszuständen als solchen gerichtet. Gehen eosinophilabhängige Krankheitszustände jedoch mit einer Atopie einher, wie mit den oben angeführten atopischen Erkrankungen oder Zuständen, zu denen auch atopische oder allergische Formen von Dermatitis, Urtikaria, Angioderma, Rhinitis, Konjunktivitis und gastrointestinale Allergien gehören, dann läßt sich die vorliegende Erfindung genau so gut auch auf die Behandlung eosinophilabhängiger Zustände als integrale Komponente oder Grundkomponente hiervon anwenden. Zur Erfindung gehört daher auch die Behandlung, wie die symptomatische oder prophylaktische Behandlung, von Atopie unter Einschluß der oben angeführten atopischen Krankheiten oder Zustände als solchen. Zur Behandlung eosinophilabhängiger Zustände, welche mit nicht-atopischen Erkrankungen oder Zuständen einhergehen, werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ihre Salze gewöhnlich zusammen mit anderen Wirkstoffen für die Behandlung von Krankheiten oder Zuständen angewandt, die mit einer Eosinophilie einhergehen. Eine Behandlung von Eosinophilie infolge einer Infektion durch Parasiten wird daher im allgemeinen in Verbindung mit einer anderen antiparasitischen therapeutischen Behandlung durchgeführt.

Werden die Verbindungen der Formel (I) oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze erfindungsgemäß für die Behandlung eosinophilabhängiger Krankheitszustände der Luftwege verwendet, wie für die Behandlung einer die Lungen beeinträchtigenden Hypereosinophilie oder für die Behandlung pulmonarer Eosinophilie, die mit einer eosinophilen Pneumonie verbunden sind, oder zur Behandlung von Krankheitszuständen, die von Symptomen einer Obstruktion der Luftwege begleitet sind, dann können diese Verbindungen für eine symptomatische oder prophylaktische therapeutische Behandlung angewandt werden, wie entweder zur

Linderung oder Unterdrückung oder auch zum Schutz von einem Wiederauftreten von Obstruktion. Gewöhnlich werden die Verbindungen jedoch symptomatisch zur Behandlung von Hypereosinophilie oder von eosinophilabhängigen Krankheitszuständen nach den oben unter III definierten Methoden angewandt.

Zu besonderen Ausführungsformen der Erfindung gehört daher auch:

- 5 i) die Behandlung von Hypereosinophilie und von eosinophilabhängigen Krankheitszuständen nach den oben unter III definierten Methoden unter Einschluss eosinophilabhängiger Erkrankungen der Luftwege, die mit einer Obstruktion der Luftwege einhergehen, einer symptomatischen Behandlung einer Obstruktion der Luftwege, beispielsweise einer bronchodilatatorischen Behandlung einer akuten oder chronischen Obstruktion der Luftwege, wie von Dyspnea oder Bronchospasmen, und einer prophylaktischen Behandlung einer darauf zurückzuführenden Obstruktion der Luftwege; beispielsweise eine vorausgehende Schutzbehandlung einer akuten Obstruktion der Luftwege, wie von Bronchospasmen, durch Verabreichung der Luftwege, wie von Bronchospasmen, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon, und
- 10 ii) die Behandlung von Atopie, wie die Behandlung irgendwelcher atopischer Krankheiten oder Zustände, die ihre Ursache in eosinophilabhängigen Störungen der oben angegebenen Art haben oder damit einhergehen, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon.

20 Die Wirkstoffdosen, in denen die erfindungsgemäßen Verbindungen angewandt werden, sind natürlich abhängig vom jeweils zu behandelnden Zustand, der jeweils verwendeten Verbindung, der Art der Verabreichung und dem gewünschten therapeutischen Effekt. Für eine orale Verabreichung, insbesondere zur symptomatischen und/oder prophylaktischen Behandlung obstruktiver oder entzündlicher Erkrankungen der Luftwege, wie von Asthma, beträgt die täglich zu verabreichende Wirkstoffdosis im allgemeinen etwa 50 bis etwa 500 mg pro Tag, und insbesondere etwa 100 bis 300 mg pro Tag, wobei die Verabfolgung zweckmäßigerweise auf einmal oder in unterteilten Dosen zwei- bis viermal täglich oder in einer verzögerten Freigabeform erfolgt. Einheitsdosierungsformen für eine orale Verabreichung enthalten daher zweckmäßigerweise etwa 12 bis etwa 500 mg, insbesondere etwa 25 bis etwa 150 oder 300 mg, einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder

30 Träger hierfür.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Form ihrer freien Basen oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze verabreicht werden. Solche Salze lassen sich in üblicher Weise herstellen und weisen größenordnungsmäßig die gleiche Wirksamkeit wie die freien Basen auf.

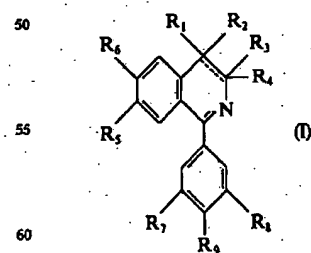
Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können auf jedem üblichen Weg verabreicht werden, insbesondere nasal, enteral, vorzugsweise oral, beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln, oder parenteral, beispielsweise in Form injizierbarer Lösungen oder Suspensionen.

40 Zur Erfindung gehört daher auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger hierfür enthält, welche beispielsweise bei irgendeinem der oben definierten Verfahren angewandt wird. Solche Zusammensetzungen lassen sich in üblicher Weise herstellen.

Die Verbindung des Beispiels 12 ist die erfindungsgemäß bevorzugte Verbindung.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



worin

R₁ Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl ist,

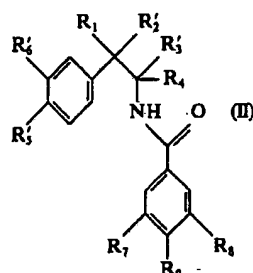
R₂ Wasserstoff ist, und

R₃ Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl bedeutet, oder

R₂ und R₃ zusammen eine weitere Bindung bilden, wie dies durch die punktierte Linie angedeutet ist,

R₄ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl oder Phenyl ist,

- R₃ Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R₆ Wasserstoff, Hydroxy, C₁–C₄-Alkoxy, Hydroxy-(C₂–C₄-alkoxy) oder (C₁–C₄-Alkoxy)-(C₂–C₄-alkoxy) ist,
 R₇ und R₈ unabhängig voneinander für C₁–C₄-Alkoxy oder (C₁–C₄-Alkoxy)-(C₂–C₄-alkoxy) stehen und
 R₉ Wasserstoff oder Halogen ist,
 oder deren Säureadditionssalze.
 2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ bis R₈ wie im Anspruch 1 definiert sind und R₉ Wasserstoff ist, oder ein Säureadditionssalz hiervon.
 3. 3-Methyl-6,7-dimethoxy-1-(3,5-dimethoxyethoxyphenyl)-isochinolin oder ein Säureadditionssalz hiervon.
 4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Definition von Anspruch 1 oder eines Säureadditionssalzes hiervon, dadurch gekennzeichnet, daß
 a) eine Verbindung der Formel (II)



- worin R₂' Wasserstoff ist und R₃' für Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl steht, R₅' und R₆' die oben für R₅ und R₆ bei der Formel (I) angegebenen Bedeutungen mit der Ausnahme haben, daß eine eventuell vorhandene Hydroxylgruppe in geschützter Form vorliegt, und R₁, R₄, R₇, R₈ und R₉ die bei der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, einer unter Wasserabspaltung verlaufenden Cyclisierung unterzogen wird und erforderlichenfalls in R₅' und R₆' vorhandene Schutzgruppen entfernt werden, um so die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu bilden, worin R₂ Wasserstoff ist und R₃ für Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl steht, und
 b) eine Verbindung der Formel (I), worin R₂ und R₃ jeweils Wasserstoff sind, dehydriert wird und so die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin R₂ und R₃ zusammen eine weitere Bindung sind, gebildet wird,
 und die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes gewonnen wird.
 5. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger hierfür enthält.
 6. Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zur Verwendung als Pharmazeutikum.

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.